



Dirección Nacional de Farmacia y Drogas
Centro Nacional de Farmacovigilancia

9 de febrero de 2010

PARA: PROFESIONALES DE LA SALUD

DE: MAGÍSTER ERIC CONTE
DIRECTOR NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS

ALERTA 2010

FIBROSIS SISTÉMICA NEFROGÉNICA EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL Y MEDIOS DE CONTRASTE DE GADOLINIO PARA RESONANCIA MAGNÉTICA NUCLEAR

CON EL FIN DE DAR CONTINUIDAD AL ANÁLISIS DE ALERTAS E INVESTIGACIONES DESARROLLADAS POR AUTORIDADES REGULADORAS DE MEDICAMENTOS HOMÓLOGAS, EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD CONSIDERA PERTINENTE PRESENTAR A USTEDES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

La Agencia Regulatoria de Medicamentos de Canadá (Health Canada) y la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) han publicado nuevos datos de seguridad sobre el uso de agentes de contraste de gadolinio y el riesgo de fibrosis nefrogénica sistémica.

La fibrosis sistémica nefrogénica, inicialmente conocida como Dermopatía Fibrosante Nefrogénica (DFN), fue descrita por vez primera en 1997, como una enfermedad idiopática, caracterizada por un aumento en la formación de tejido conectivo en la piel, por lo que ésta se engrosa, se vuelve áspera y dura, pudiendo llegar a producirse contracturas incapacitantes y disminución de la movilidad de articulaciones. Se desarrolla en un periodo de días o semanas. La fibrosis sistémica nefrogénica puede tener afectación sistémica de otros órganos, habiéndose estimado que el 5% de los pacientes tienen una evolución rápida, progresiva y fulminante. La fibrosis sistémica nefrogénica se presenta únicamente en pacientes con insuficiencia renal, fundamentalmente grave.

La asociación entre la administración de medios de contraste para resonancia magnética nuclear a base de gadolinio (gadodiamida) en pacientes con insuficiencia renal como desencadenante de FSN, se identificó en algunos estudios recientemente publicados. Hasta la fecha no se han comunicado casos de FSN en pacientes con función renal normal. También se han identificado como pacientes a riesgo aquellos que han tenido un trasplante hepático.

En España se conocen más de 200 casos de FSN en pacientes con insuficiencia renal, asociados a la administración de estos medios de contrastes, la gran mayoría relacionados con la administración de gadodiamida, aunque se han comunicado un número reducido de casos relacionados con la administración de gadopentato de dimeglumina y de gadoversetamida.

El mecanismo por el que unos contrastes a base de gadolinio pueden favorecer más que otros la aparición de FSN no se conoce con exactitud, aunque se ha indicado que podría estar relacionado con sus diferentes propiedades físicoquímicas, que pueden afectar a la cantidad de gadolinio libre disponible. El depósito de gadolinio libre en los tejidos podría inducir fibrosis. Los pacientes con insuficiencia renal grave estarían sometidos a un riesgo incrementado de FSN debido a la prolongación del tiempo de eliminación de gadolinio, que se ha estimado de 1,3 horas en voluntarios sanos frente a 34,3 horas en pacientes con insuficiencia renal terminal.

AEMPS (España)

Según nota informativa N° 2009/12 del 20 de noviembre de 2009, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios, publicó la conclusión de la revisión realizada en Europa sobre la seguridad de los contrastes de gadolinio para resonancia magnética nuclear y el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica; así como las medidas para minimizar el riesgo de fibrosis sistémica nefrogénica que se incorporarán a las condiciones autorizadas de uso contempladas en la monografía correspondiente.

Dado que la información disponible sobre el riesgo de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica es diferente para distintos contrastes de gadolinio, el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMEA ha establecido tres categorías de riesgo: Riesgo alto, riesgo medio y riesgo bajo.

La AEMPS informa a los profesionales sanitarios sobre las nuevas contraindicaciones, precauciones y recomendaciones de uso en distintos grupos de pacientes (embarazo y lactancia, pediatría, pacientes de edad avanzada, insuficiencia renal y trasplante hepático) que ha propuesto el CHMP. Estas nuevas condiciones de uso, que se incorporarán a las fichas técnicas de estos medicamentos, son las siguientes:

1. Contrastes de gadolinio de riesgo alto (gadoversetamida, gadodiamida, gadopentato de dimeglumina):

- Su uso está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave, en aquellos que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático, y en neonatos de menos de cuatro semanas.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal moderada y en niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- Como medida de precaución se debe suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de que la paciente haya recibido el contraste de riesgo alto.
- Antes de recibir estos contrastes, debe evaluarse en todos los pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

2. Contrastes de gadolinio de riesgo medio (gadofosveset trisódico, ácido gadoxético, gadobenato de dimeglumina) y riesgo bajo (gadoterato de dimeglumina, gadoteridol, gadobutrol):

- Se deben incorporar a la ficha técnica, advertencias sobre el uso de estos contrastes en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes que van a recibir o han recibido recientemente un trasplante hepático.
- La dosis utilizada debe restringirse a la mínima recomendada en pacientes con insuficiencia renal grave, pacientes que van a recibir trasplante hepático y neonatos y niños de hasta un año de edad. Adicionalmente debe respetarse un periodo de, al menos, una semana entre resonancias.
- La decisión de continuar o suspender la lactancia materna durante, al menos, 24 horas después de la resonancia debe ser adoptada por la mujer y el médico que la atiende.
- Se recomienda que, antes de recibir estos contrastes, se evalúe en estos pacientes la posible existencia de alteraciones renales mediante pruebas de laboratorio.

3. Para todos los contrastes de gadolinio se incluirá en la ficha técnica información referente a:

- Advertencias relativas a que los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta.
- No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que no la están recibiendo.

Adicionalmente, el CHMP ha recomendado el desarrollo de estudios adicionales que permitan obtener más información sobre la retención en tejidos a largo plazo de los contrastes de gadolinio.

Health Canada (Canadá)

El 8 de enero de 2010, la autoridad de Salud de Canadá, informó que desde el 15 de agosto de 2006 al 15 de octubre de 2009, fueron reportados a nivel mundial un total de 93 casos de fibrosis sistémica nefrogénica con el uso de Optimark (gadoversetamida). Se estimó que entre el 1 de agosto de 2006 y el 31 de octubre de 2009 fueron distribuidos a nivel mundial 5,134,252 viales de Optimark (gadoversetamida).

La autoridad de Salud de Canadá, indicó los siguientes cambios en la monografía de gadoversetamida:

- Gadoversetamida ahora estará contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave aguda o crónica (tasa de filtración glomerular $<30\text{mL}/\text{min}/1.73\text{m}^2$) o insuficiencia renal aguda de cualquier severidad debido al síndrome hepato-renal o en el periodo perioperatorio del trasplante hepático.
- No se recomienda el uso de gadoversetamida en niños menores de 2 años de edad porque no ha sido estudiada la seguridad y la eficacia de gadoversetamida, así como su impacto en pacientes con función renal inmadura.

CONSIDERACIONES PARA LOS PROFESIONALES DE LA SALUD

- Es importante que el médico, previo a la aplicación del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posea gadolinio en su estructura, determine la función renal de los pacientes, ya sea a través de su historia clínica y/o por pruebas de laboratorio las cuales medirán la función renal.
- Las dosis repetidas o dosis mayores que las recomendadas son factores que pueden aumentar el riesgo para la “Fibrosis Sistémica Nefrogénica”.
- Los pacientes de edad avanzada pueden tener un riesgo especial de desarrollar fibrosis sistémica nefrogénica, dado que, por las características de su función renal, la eliminación del contraste de gadolinio puede ser más lenta.
- No hay evidencia que apoye el uso de la hemodiálisis para prevenir o tratar la fibrosis sistémica nefrogénica en pacientes que no la están recibiendo.
- Dado que puede ser difícil que el paciente tenga acceso al prospecto de este tipo de productos, los profesionales sanitarios deberían informar a los pacientes, en particular a aquellos con insuficiencia renal, sobre las precauciones y posibles reacciones adversas, contenidas en el prospecto del producto que se les vaya a administrar.
- El tiempo transcurrido entre la administración del agente de contraste para resonancia magnética nuclear que posee gadolinio en su estructura y el diagnóstico de la “Fibrosis Sistémica Nefrogénica” es variable pudiendo ir de días a meses.
- Finalmente le recordamos a los profesionales sanitarios la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas de estos y otros productos al Centro Institucional de Farmacovigilancia correspondiente o directamente Centro Nacional de Farmacovigilancia, telefax 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa

DERIVADOS DE GADOLINIO REGISTRADOS EN PANAMÁ HASTA EL 04/02/2010

Nombre Comercial	Principio activo	Registro Sanitario	Laboratorio	Fecha de Expiración
Magnevist (469 mg/mL) Sol. Iny. IV	Gadopentetato de Dimeglumina 469 mg	36429	Schering AG de Alemania	20/09/2011
Magnilek (469 mg/mL) Sol. Iny. IV	Gadopentetato de Dimeglumina 469 mg	En trámite	Unique Pharmaceutical Lab. de la India	-----
Omniscan (287 mg/mL) 0.5mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadodiamida 287 mg	56561	GE Healthcare Irland de Irlanda	02/07/2013
Optimark 0.5 mmol/mL Sol. Iny. IV	Gadoversetamida	61316	Mallinckrodt, INC de Estados Unidos	09/06/2010
Dotarem 0.5mmol/mL Sol. Iny. IV	Ácido Gadotérico 27.932g	53339	Guerbet, de Francia	07/08/2013

Base de Datos de Registro Sanitario

FUENTES DE INFORMACIÓN CONSULTADAS

1. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2007_03_NI_GADOLINIO_Y_FSN-f.pdf
2. http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/docs/2009/NI_2009-12_gadolinio.pdf
3. http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/advisories-avis/prof/_2010/optimark_hpc-cps-eng.php